

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 747 678

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 96 05002

(51) Int. Cl.<sup>8</sup> : C 07 D 498/04, A 61 K 31/535 77 (C 07 D 498/04,  
265:00, 235:00)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 22.04.96.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME  
FR.

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 24.10.97 Bulletin 97/43.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du  
présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

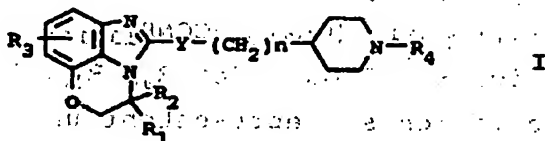
(72) Inventeur(s) : EVEN LUC, DEFOSSE GERARD,  
JEGHAM SAMIR et BOVY PHILIPPE

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire :

(54) COMPOSES DERIVES D'IMIDAZOBENZOXAZINE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEURS  
UTILISATIONS EN THERAPEUTIQUE.

(57) Composés dérivés d'imidazobenzoxazine de formule  
générale :



d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, y  
compris de mélanges racémiques, et leurs sels d'addition à  
des acides,  
leurs procédés de préparation et leurs utilisations en thé-  
rapeutique.

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent soit un atome d'hy-  
drogène, soit un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle, cy-  
cloalkényle ou alkylénecycloalkyle, ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble,  
forment un groupe cycloalkyle, R<sub>3</sub> représente un atome  
d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, amino, alkyl-  
amino, dialkylamino, acylamino, cyano, carboxamide, -  
COOH, aminométhylène, amidino, alkyle, fluoroalkyle, aral-  
kylamino ou un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ou -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, R<sub>4</sub> repré-  
sente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alkényle,  
cycloalkyle, cycloalkényle, aralkyle, alkoxyalkyle, fluoroal-  
kyle, phénoxyalkyle, ou un groupe - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ou - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, Y représente O,  
NH, N-alkyle ou S et n est égal à 0, 1 ou 2, sous forme

FR 2 747 678 - A1



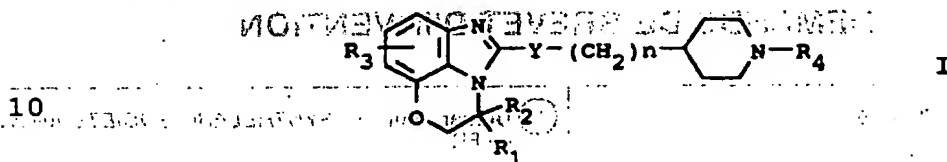
BEST AVAILABLE COPY

1

La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés d'imidazobenzoxazine, leurs procédés de préparation, des compositions pharmaceutiques les contenant, ainsi que des intermédiaires de synthèse.

5

Les dérivés d'imidazobenzoxazine selon la présente invention, présentent une formule générale I



dans laquelle:

- 15 \*  $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle ou alkylèncycloalkyle, ou  $R_1$  et  $R_2$ , ensemble, forment un groupe cycloalkyle.
- \*  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe
- 20 nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, cyano, carboxamide,  $-COOH$ , aminométhylène, amidino, alkyle, fluoroalkyle, aralkylamino ou un groupe  $-SO_2NR_5R_6$  ou  $-NR_7SO_2R_8$ , dans lesquels  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$ , représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,
- 25 \*  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle, aralkyle, alkoxyalkyle, fluoroalkyle, phénoxyalkyle, ou un groupe  $-(CH_2)_m-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-(CH_2)_z-SO_2NR_{11}R_{12}$  ou  $-(CH_2)_v-CONR_{13}R_{14}$ , dans lesquels  $m$ ,  $v$  et  $z$ , sont égaux à 2 ou 3, et  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,
- 30  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle ou cycloalkényle,
- \*  $Y$  représente  $O$ ,  $NH$ ,  $N$ -alkyle,  $S$ ,
- \*  $n$  est égal à 0, 1 ou 2.

35

Les composés de l'invention peuvent se présenter sous forme de sels d'addition d'acide, ces sels étant pharmaceutiquement acceptables ou non. Ces sels font partie de l'invention.

Les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (I) selon l'invention, peuvent être des sels

d'addition à, soit des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique, soit des acides organiques tels l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide maléique, l'acide succinique, l'acide méthanesulfonique ou l'acide fumarique.

Les sels d'acide chlorhydrique et ceux de l'acide fumarique sont préférés.

A titre d'autres sels, on peut citer ceux de l'acide oxalique.

Les composés de formule I peuvent comprendre au moins un atome de carbone asymétrique. Ils peuvent donc se présenter sous forme d'énantiomères. Ces énantiomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, de même que les sels d'addition à des acides, tels ceux mentionnés ci-dessus, de ces énantiomères, font partie de l'invention.

Les composés préférés selon l'invention sont ceux comprenant des radicaux ayant les significations suivantes :

- \*  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, plus préférentiellement un groupe méthyle,
- \*  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe amino,
- \*  $R_4$  représente un groupe alkyle comprenant de 2 à 6 atomes de carbone, préférentiellement un groupe n-butyle, un groupe benzyle ou un groupe  $-(CH_2)_m-NR_9SO_2R_{10}$  ou  $-(CH_2)_z-SO_2NR_{11}R_{12}$ ,  
où, respectivement,  $R_9$  est un atome d'hydrogène,  $R_{10}$  est un

groupe méthyle, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène, m et z ont les significations indiquées ci-dessus,

\* Y représente O ou NH,

5 \* n est égal à 1.

Dans le cadre de la présente invention, et sauf indication contraire, les termes ci-après ont les significations suivantes:

10 \* le terme alkyle représente un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone.

\* le terme alkényle désigne un groupe aliphatique mono ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone. Un groupe alkényle selon l'invention comprend généralement 1 ou 2 insaturations éthyléniques.

\* les termes alkoxy, alkylène, alkoxy-carbonyle et alcoxyalkyle désignent, respectivement, des groupes alkoxy, alkylène, alkoxy-carbonyle et alcoxyalkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.

\* les termes cycloalkyle et cycloalkényle désignent, respectivement, des groupes cycloalkyle et cycloalkényle comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence de 3 à 6 atomes de carbone. Un cycle cycloalkényle selon l'invention comprend 1 ou 2 insaturations éthyléniques.

\* Le terme alkylénecycloalkyle désigne un groupe alkylène substitué sur son atome de carbone terminal par un groupe cycloalkyle tel que défini ci-dessus.

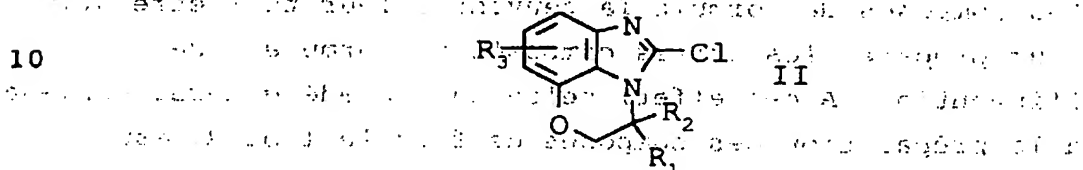
30 \* le terme fluoroalkyle désigne un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, substitué par au moins un atome de fluor, étant entendu que tous les atomes d'hydrogène peuvent être remplacés par des atomes de fluor.

\* le terme aralkyle désigne un groupe aralkyle dont la partie aromatique comprend de 6 à 14 atomes de carbone, tels les

groupes phényle et naphtyle.

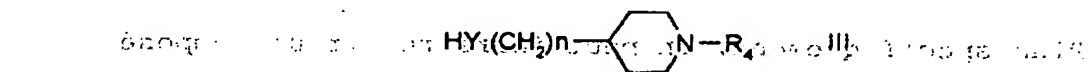
\* le terme acylamino désigne un groupe  $\text{-NH-CO-R}_{15}$ , où  $\text{R}_{15}$  est un groupe alkyle, aryle ou aralkyle.

- 5 Les composés dérivés d'imidazobenzoxazine de formule I pour lesquels  $\text{R}_4$  représente un groupe benzyle ou n-alkyle, peuvent être préparés par un procédé selon lequel on fait réagir un composé de formule II



dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  ont les significations indiquées

- 15 dans la formule I, avec un composé de formule III ou un sel alcalin d'un tel composé de formule III



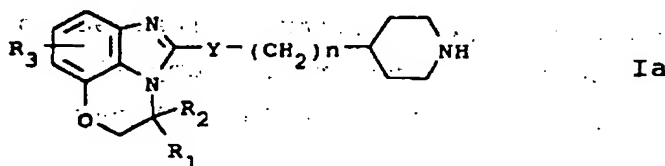
dans laquelle Y et n ont les significations indiquées dans la formule I et  $\text{R}_4$  représente un groupe benzyle ou n-alkyle.

La réaction entre les composés de formule II et III peut être conduite dans un solvant polaire tel que le

- 25 N,N-diméthylformamide ou le tétrahydrofurane, généralement à la température de reflux dudit solvant.

Les composés de formule I pour lesquels  $\text{R}_4$  est un groupe benzyle peuvent être utilisés pour préparer les composés

- 30 selon l'invention de formule Ia



où  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , Y, et n ont les significations indiquées dans la formule I.

Ces composés de formule I sont obtenus par débenzylation  
15 desdits composés de formule I pour lesquels  $R_4$  est un groupe benzyle, par exemple par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur noir de charbon.

Les composés de formule Ia peuvent à leur tour être utilisés  
10 pour préparer les autres composés de formule I selon l'invention. A cet effet, selon un procédé général convenant à la préparation des composés de formule I où  $R_4$  est différent de l'hydrogène, on peut faire réagir un composé de  
15 formule Ia avec un halogénure de formule  $X_1R_{16}$ , où  $R_{16}$  a toutes les significations de  $R_4$  mentionnées ci-dessus, à l'exception de l'hydrogène et  $X_1$  est un atome d'halogène, de préférence le brome.

Plus spécifiquement, on peut faire réagir un composé de  
20 formule Ia avec un halogénure d'alkyle, d'alkényle, de cycloalkyle ou de cycloalkényle pour préparer les composés de formule I correspondant. Cette réaction peut être réalisée en présence d'une base minérale, telle que le carbonate de potassium, ou d'une base organique telle que la  
25 triéthylamine. Alternativement, on peut préparer les composés de formule I où  $R_4$  est un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle ou cycloalkényle, en faisant réagir un composé de formule Ia dans les conditions de la réaction de Michaël, bien connue de l'homme du métier, et notamment décrite par  
30 Bergmann et al., Organic Reactions, 1959, Vol.10, pp. 179 et suivantes.

Selon un autre mode particulier de réalisation de  
l'invention, on peut préparer les composés de formule I en  
35 traitant un composé de formule Ia soit par un aldéhyde  $R_2CHO$ ,

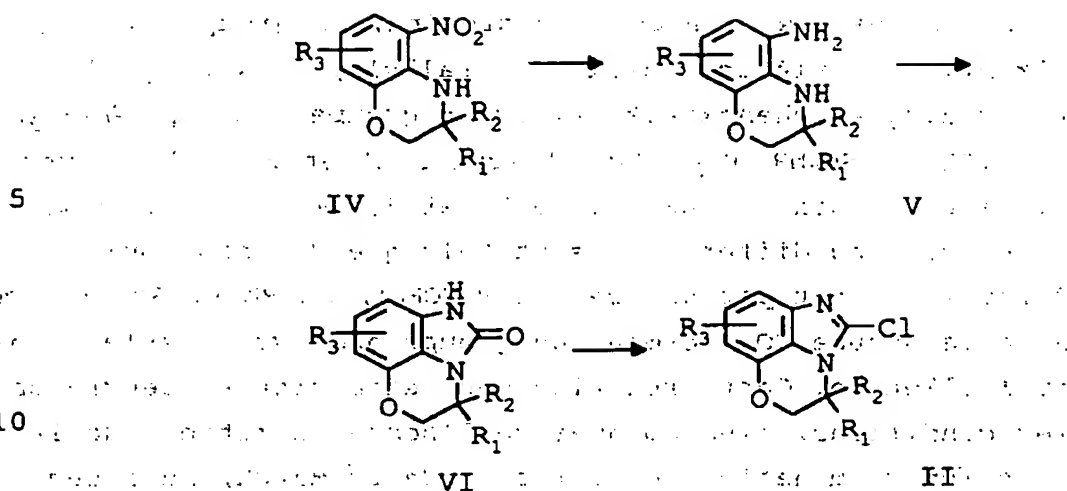
où  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alkényle, alkylénecycloalkyle, aralkyle, alkoxyalkyle, fluoroalkyle, phénoxyalkyle, ou un groupe  $-(CH_2)_m-SO_2R_{10}$  ou  $-(CH_2)_z-SO_2NR_{11}R_{12}$ , dans lesquels  $m'$  et  $z'$ , identiques ou  
 5 différents, sont égaux à 1 ou 2, et  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ , et  $R_{12}$ , identiques ou différents, sont tels que définis pour la formule I, soit par une cétone  $R_bCOR_{b'}$ , où  $R_b$  et  $R_{b'}$ , ensemble avec le groupe CO, forment un groupe oxo-cycloalkyle ou oxo-cycloalkényle. Cette réaction peut être mise en oeuvre dans  
 10 les conditions, bien connues de l'homme du métier, de la réaction d'amination réductrice (Jerry March, Advanced Organic Chemistry, éd. John Wiley & Sons, 3<sup>rd</sup> éd., pp790).

On peut réaliser cette réaction dans un solvant tel que l'acide formique ou en présence d'un agent réducteur tel que  
 15 le borohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium.

Enfin, les composés de formule I où  $R_4$  est un groupe  $-(CH_2)_2-SO_2NR_{11}R_{12}$ , où  $R_{11}$  et  $R_{12}$  ont les significations  
 20 données dans la formule I, peuvent être préparés dans les conditions de la réaction de Michael mentionnée ci-dessus, en faisant réagir un composé de formule I avec un dérivé de vinylsulfonamide de formule  $CH_2=CH-SO_2NR_{11}R_{12}$ , où  $R_{11}$  et  $R_{12}$  ont les significations données dans la formule I.

25 En vue de la préparation des composés de formule I pour lesquels Y représente NH ou N-alkyle, on peut réaliser la réaction ci-dessus entre un composé de formule III où Y représente NH ou N-alkyle et un composé de formule II tel que défini ci-dessus, dans un solvant protique, de préférence  
 30 présentant un point d'ébullition élevé, tel que l'alcool isoamylique.

Les composés de formule II, peuvent être obtenus selon le procédé décrit dans le schéma réactionnel 1 suivant



Les significations de  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  de chacun des composés IV, V et VI, sont celles définies pour la formule I.

15 Selon ce procédé, on réduit un dérivé 5-nitrobenzoxazine de formule IV en un dérivé 5-aminobenzoxazine de formule V par hydrogénation catalytique en présence (i) d'un métal tel que le palladium ou le nickel de Raney et (ii) soit de sulfure de sodium et d'hydrogénocarbonate aqueux, soit de chlorure stanneux dans l'acide chlorhydrique.

20 Les dérivés o-phenylènediamine de formule V sont ensuite cyclisés en imidazolone de formule VI. La cyclisation peut être réalisée au moyen de phosgène ou de l'un de ses dérivés. On entend ici par dérivé du phosgène des composés comme le

25 chloroparanitrophenoxyformate, le diphosgène, le triphosgène ou des composés de formule  $A_1\text{-CO-A}_2$ , autre que le phosgène, où  $A_1$  et  $A_2$ , identiques ou différents, représentent un groupe partant, tels qu'un atome d'halogène, un groupe amino ou imidazolyle. Parmi ces derniers composés, on peut plus

30 particulièrement cité le diimidazolecarbonyl ou l'urée. On peut réaliser la réaction de cyclisation dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide ou le dichlorométhane.

La réaction de cyclisation peut être réalisée à une

température comprise entre l'ambiante (généralement une

35 température comprise entre 0 et 30°C) et la température de



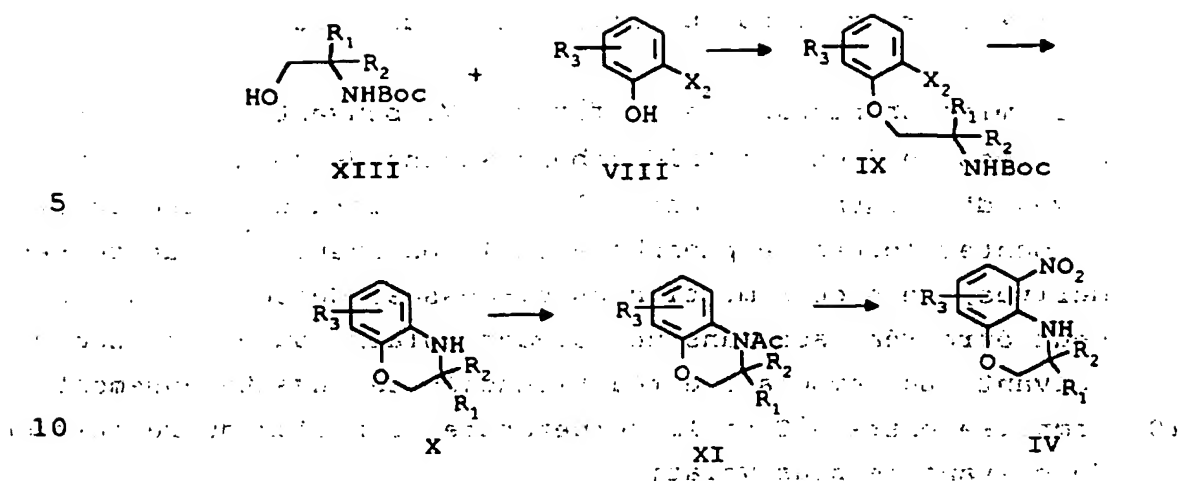
reflux du réactif ou du solvant le plus volatil.

Les imidazobenzoxazines de formule VI peuvent être alors  
activées en 2-chloro imidazobenzoxazine de formule II au  
5 moyen d'un agent chlorant tel que le chlorure de phosphoryle,  
le pentachlorure de phosphore ou le phosgène ou l'un de ses  
dérivés, tels ceux mentionnés ci-dessus. Cette activation  
peut être réalisée dans un solvant polaire ou en absence de  
solvant. La température réactionnelle est avantageusement  
10 comprise entre 0°C et la température de reflux du réactif ou  
du solvant le plus volatil.

Les composés de formule III peuvent être préparés selon des  
procédés bien connus de l'homme du métier. Plus  
15 particulièrement, les composés de formule III où Y représente  
un atome d'oxygène, peuvent être préparés selon le procédé  
décrit par L.M. Gasté et coll., J. Med. Chem., 1993, 36,  
4121-4123. Les composés de formule III où Y représente NH ou  
N-alkyle, peuvent être préparés par amination réductrice  
20 d'une pipéridinone ou par réduction des amides  
correspondantes, notamment au moyen d'un agent réducteur  
comme  $\text{LiAlH}_4$  ou  $\text{BH}_3$ , généralement dans un solvant étheré tel  
le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique.

25 Les 5-nitrobenzoxazines de formule IV peuvent être préparées  
selon trois voies de synthèse.

La première de ces voies de synthèse est représentée dans le  
schéma réactionnel 2 ci-après

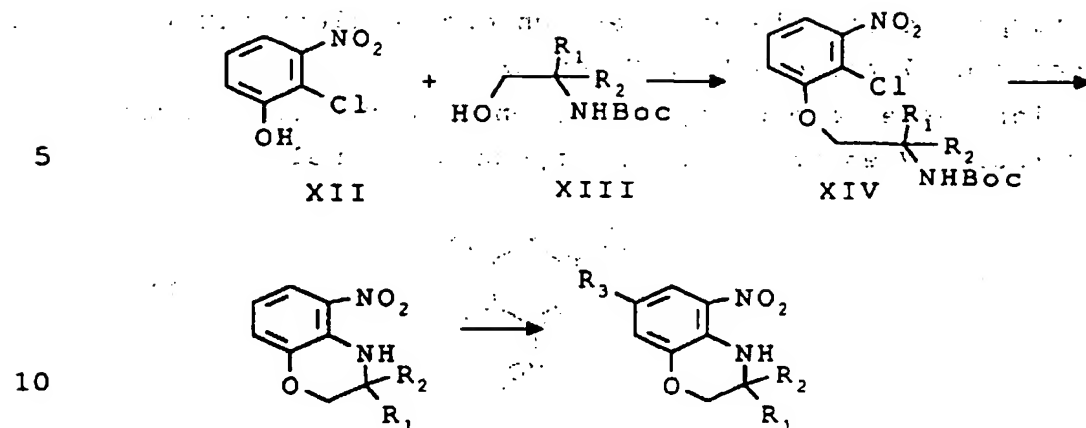


Selon le procédé de ce schéma réactionnel, on active un aminoalcool de formule XIII, dans les conditions décrites par Mitsunobu (Synthesis, 1981, pp. 1-28), avec du 2-bromo-phénol ou du 2-iodo-phénol de formule VIII. L'éther IX obtenu est cyclisé en le composé de formule X, selon les conditions décrites par A. S. Gurah, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 1348-1350. On protège alors le groupe aminom du composé de formule X, par acétylation, pour former un composé de formule XI. Ce dernier est alors traité par un mélange  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ , puis la fonction acétamide est hydrolysée en présence d'une base telle que la soude, de préférence de la soude 3 N, pour former la 5-nitrobenzoxazine de formule IV.

Les significations de  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  des composés de formule VIII, IX, X, XI et XIII sont celles indiquées pour les composés de formule I. Dans les composés de formule VIII et IX,  $X_2$  représente un atome de brome ou d'iode, et  $\text{BOC}$  représente un groupement protecteur, plus particulièrement le groupe butyloxycarbonyle.

La deuxième voie de synthèse convient surtout pour les composés de formule IV dans lesquels  $R_3$  est en position 7. Cette voie de synthèse est représentée dans le schéma

réactionnel 3. suivant



Selon cette voie de synthèse, on fait réagir le 2-chloro-3-  
 15 nitrophénol de formule XII avec un aminoalcool de formule  
 XIII tel que défini ci-dessus, dans les conditions décrites  
 par Mitsunobu (conf. références ci-dessus), pour former un  
 éther de formule XIV. Celui-ci est traité par un acide pour  
 en éliminer le groupement protecteur, puis neutralisé par une  
 20 base telle que le carbonate de potassium dans le N,N-diméthylformamide, pour obtenir la 5-nitrobenzoxazine XV.  
 Le traitement de celle-ci par des composés électrophiles  
 adéquats, tels que SO<sub>2</sub>Cl, Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, HNO<sub>3</sub> ou le N-  
 bromosuccinimide, dans des conditions connues de l'homme du  
 25 métier (Jerry March, Advanced Organic Chemistry, éd. John  
 Wiley & Sons, 3<sup>rd</sup> éd., pp. 522 et 531), conduit aux  
 benzoxazines substituées par R<sub>3</sub> en position 7.  
 Les significations de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> des composés de formule XII,  
 XIII, XIV et XV, sont telles que définies dans la formule I.  
 30 Cette voie de synthèse convient plus particulièrement pour  
 préparer les composés de formule IV où l'un au moins de R<sub>1</sub> et  
 R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène.

La troisième voie de synthèse convient plus particulièrement  
 35 pour préparer les composés de formule IV où R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont

simultanément des groupes alkyle ou, ensemble, forment un groupe cycloalkyle et  $R_3$  est un groupe électroattracteur en position 7 tel que  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$  ou  $\text{CF}_3$ .

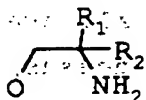
Selon cette voie de synthèse, on prépare les composés de formule IV en traitant un composé de formule XVI



XVI

10

où  $R_3$  est un groupe électroattracteur tel que défini ci-dessus, avec un aminoalcool de formule XVII

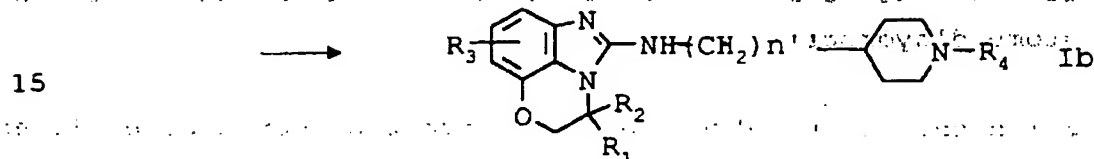
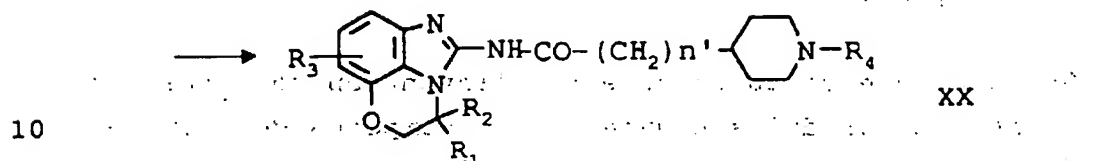
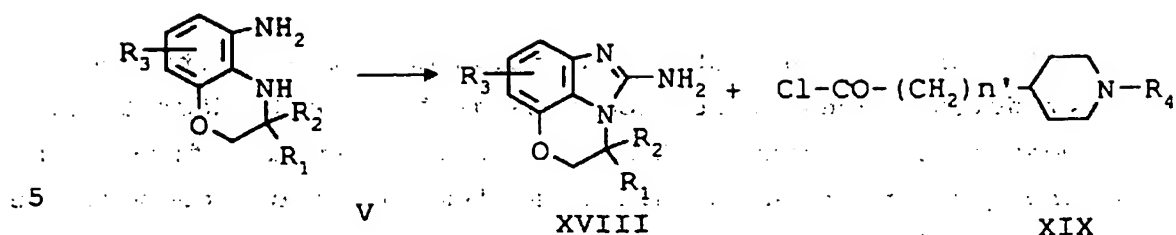


XVII

où  $R_1$  et  $R_2$  sont simultanément des groupes alkyle ou, ensemble, forment un groupe cycloalkyle. Cette réaction peut être réalisée dans les conditions décrites par Jurgens H.R., Burton A.L., Eichenbaum A., Clapp L.B., J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 1710-1713.

Les procédés décrits dans les schémas réactionnels 2 et 3, sont particulièrement adaptés à l'utilisation d'aminoalcools énantiomériquement purs obtenus à partir d'acides aminés.

Les composés de formule I selon l'invention pour lesquels Y représente  $\text{NH}$  et n est égal à 1 ou 2 (ci-après dénommés composés Ib) peuvent avantageusement être préparés selon le schéma réactionnel 4 suivant



Selon le procédé décrit dans le schéma réactionnel, on fait réagir un composé de formule V tel que défini plus haut, avec

20 du bromure de cyanogène. Cette réaction peut être réalisée dans un solvant tel que le dichlorométhane, à une température généralement comprise entre  $-20^\circ\text{C}$  et  $40^\circ\text{C}$ . On prépare ainsi un composé de formule XVIII que l'on acyle par exemple au

25 moyen de dérivés actifs de l'acide isonipécotique, de formule XIX. Parmi ces dérivés, on peut citer les chlorure d'acide, anhydride et acylimidazole de l'acide isonipécotique. On prépare ainsi des dérivés carboxamides de

30 formule XX, où  $n'$  est égal à 0 ou 1, que l'on fait réagir avec un agent donneur d'hydrure tel que  $\text{LiAlH}_4$  ou  $\text{BH}_3$  pour

obtenir les composés de formule Ib, où  $n'$  est égal à 1 ou 2. Cette réaction peut être réalisée dans un solvant étheré comme le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique.

Les significations de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  des composés de formule V, XVIII, XIX, XX et Ib, sont telles que définies

35 dans la formule I.

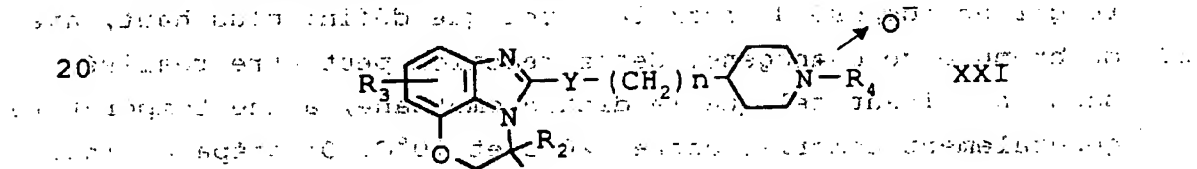
Selon un autre aspect, l'invention concerne à titre de produits nouveaux, les composés de formule II décrits ci-dessus, pour lesquels  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations indiquées pour la formule I, à l'exclusion des composés de formule II où l'un au moins de  $R_1$  et  $R_2$  est un atome d'hydrogène.

Selon encore un autre aspect, l'invention concerne également à titre de produits nouveaux, les composés de formule VI décrits ci-dessus, pour lesquels  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations indiquées pour la formule I, à l'exclusion des composés de formule VI où l'un au moins de  $R_1$  et  $R_2$  est un atome d'hydrogène.

15

Selon encore un autre aspect, l'invention concerne également les dérivés N-oxyde des composés de formule I.

Ces dérivés N-oxyde présentent la formule XXI suivante



25 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , Y et n, ont les significations indiquées dans la formule I.

Les composés de formule XXI peuvent être préparés par traitement des composés de formule I par un agent oxydant tel que le peroxyde d'hydrogène. Cette réaction peut être réalisée dans un solvant comme l'éthanol, à une température généralement comprise entre  $-20^{\circ}\text{C}$  et  $50^{\circ}\text{C}$ .

30 Les composés de formule XXI sont considérés par la demande comme des métabolites des composés de formule I.

Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer la présente invention.

**Exemple 1:** Oxalate de 2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine.

### 1.1. (2-Hydroxy-1-méthyléthyl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle

- On refroidit par un bain de glace une suspension de 7,5 g. (0,1 mole) de 2-aminopropan-1-ol dans 100 ml d'une solution de soude 1 N et 100 ml de dichlorométhane et on ajoute petit à petit 22,8 g (0,105 mole) de dicarbonate de bis (1,1-diméthyléthyle) en solution dans 20 ml de dichlorométhane. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on agite le mélange pendant une nuit. Après décantation, on récupère la phase organique et on la lave deux fois avec de l'eau. On sèche et on évapore le solvant à sec.
- On obtient 15 g de produit que l'on cristallise par trituration dans l'hexane.

### 1.2. 1-(2-Chloro-3-nitrophénoxy) propan-2-amine

- Dans un ballon tricol de 500 ml contenant 140 ml de benzène, on place 7,2 g (0,0414 mole) de (2-hydroxy-1-méthyléthyl) carbamate de 1,1 diméthyléthyle et 10,8 g (0,0414 mole) de triphénylphosphine. On refroidit le mélange au bain de glace et on ajoute goutte à goutte 6,5 ml (0,0414 mole) de diéthylazodicarboxylate. On laisse sous agitation pendant 15 min, on ajoute 4,8 g (0,027 mole) de 2-chloro-3-nitrophénol, on laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on laisse sous agitation pendant une nuit. On filtre ensuite le précipité obtenu et on évapore le filtrat. On reprend le résidu par 100 ml d'une solution

d'acide chlorhydrique 3 N puis on chauffe à 80°C au bain d'huile pendant 2 heures. On sépare les phases, on récupère la phase aqueuse, on ajuste à pH alcalin avec une solution de soude concentrée et on extrait trois fois avec de l'éther. On lave avec de l'eau et on sèche. On obtient 6 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

### 1.3. 3-Méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine

On chauffe à 100°C sous agitation pendant une nuit 6 g (0,026 mole) de 1-(2-chloro-3-nitrophénoxy)propan-2-amine, 3,6 g (0,026 mole) de carbonate de potassium et 20 ml de N,N-diméthylformamide. On verse le milieu réactionnel sur de 15 ml d'eau et on extrait 3 fois avec de l'éther. On récupère la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche et on évapore les solvants à sec. On obtient 4 g de produit sous la forme d'un résidu, si cristallisé que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

20 Point de fusion  $\approx$  60°C.

### 1.4. 3-Méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5-amine

On place dans une fiole de Parr 4 g (0,0205 mole) de 3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine en solution dans 100 ml d'éthanol. On réalise une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon à 5 %, à la température ambiante, sous une pression de 30 psi (200.000 Pa). On filtre le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol, on récupère le filtrat et on évapore le solvant à sec. On obtient 3,3 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

### 1.5. 4-Méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazin-

35 2 (1H)-one



- On chauffe à 180-165°C au bain d'huile pendant 1,5 heure 3,3 g (0,01 mole) de 3-méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5-amine en présence de 1,7 g (0,028 mole) d'urée. On obtient un solide que l'on reprend par un mélange eau:éther (50:50). On sépare les phases, on récupère la phase organique, on la lave, on la sèche et on évapore le solvant à sec. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'éther éthylique. On obtient 2 g de produit.
- 10 Point de fusion = 137°C.

1.6. 2-Chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

- 15 On chauffe à la température de reflux pendant deux heures, 1,9 g (0,001 mole) de 4-méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazin-2(1H)-one dans 35 ml de chlorure de phosphoryle. On évapore le solvant à sec et on reprend le résidu successivement par de l'eau glacée puis par une solution d'ammoniaque concentrée. Ensuite, on extrait deux fois avec de l'éther, on réunit les phases organiques, on les sèche et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle:hexane (40:60).
- 20 On obtient 1,5 g de produit sous forme d'une huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

1.7. Oxalate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

- 30 A une suspension de 0,2 g (0,005 mole) d'hydrure de sodium à 50 % dans 3 ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte à 65°C, une solution de 0,8 g (0,0046 mole) de 1-n-butyl-4-piperidine méthanol dans 3 ml de diméthylformamide.
- 35 On agite le mélange pendant 30 min, puis on le refroidit et

- on ajoute 1 g (0,0047 mole) de 2-chloro-5,6-dihydro-4H-imidazo [4,5,1-i]. On agite le mélange pendant 1 heure à 60°C, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait trois fois avec de l'éther éthylique, on réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie ensuite le résidu obtenu sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque. On obtient 0,6 g de produit.
- 10 En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique dans du méthanol, on obtient l'oxalate.
- Point de fusion: 160°C.

**Exemple 2 : Chlorhydrate de (S)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine**

**2.1. (S)-2-Chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de]benzoxazine**

20 On obtient ce composé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 à partir du (S)-2-aminopropan-1-ol.

**2.2. Chlorhydrate de (S)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine**

A une suspension de 0,6 g (0,0015 mole) d'hydrure de sodium à 60 % dans 8 ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte 70°C, une solution de 2,4 g (0,014 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 8 ml de diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 heure, puis on le refroidit dans un bain de glace et on ajoute 2,92 g (0,014 mole) du composé obtenu à l'étape 2.1, dissous dans 8 ml de diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 heure à 50°C, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait deux fois avec de l'éther éthylique, on réunit les phases

35

organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie ensuite le résidu obtenu sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

5 On obtient 1,6 g de produit.

En ajoutant à la base 50 ml d'isopropanol HCl 0,1 N, on obtient le chlorhydrate.

Point de fusion : 182°C.

$[\alpha]_D^{25} = +4,10^\circ$  (c = 0,01; méthanol).

10 **Exemple 3** : Chlorhydrate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo-[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazine

On obtient ce composé selon la méthode décrite dans l'exemple 1, à partir du (R)-2-aminopropan-1-ol.

3.1. Chlorhydrate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo-[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazine

15 3.1.1. (R)-2-Chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo-[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazine

On obtient ce composé selon la méthode décrite dans l'exemple 1, à partir du (R)-2-aminopropan-1-ol.

3.2. Chlorhydrate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo-[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazine

On obtient ce composé selon la méthode décrite dans l'exemple 1, à partir du (R)-2-aminopropan-1-ol.

20 3.2.1. Chlorhydrate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo-[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazine

On obtient ce composé selon la méthode décrite dans l'exemple 1, à partir du (R)-2-aminopropan-1-ol.

3.2.2. Chlorhydrate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo-[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazine

On obtient ce composé selon la méthode décrite dans l'exemple 1, à partir du (R)-2-aminopropan-1-ol.

25 A une suspension de 0,6 g (0,014 mole) d'hydruure de sodium en dispersion à 60 % dans 12 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte à 60°C, une solution de 2,4 g (0,014 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 12 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 heure, puis on le refroidit au bain de glace et on ajoute 2,7 g (0,013

30 mole) de (R)-2-chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo-[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazine. On agite le mélange pendant 2 heures à température ambiante, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait trois fois avec de l'ether éthylique, on réunit les phases organiques, on les lave à

l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie

35 l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie

ensuite le résidu obtenu sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque. On obtient 1,51 g de produit.  
En ajoutant à 100 mg de base 31 ml d'isopropanol HCl 0,1 N, on obtient le chlorhydrate.  
Point de fusion: 175-177°C.  
[ $\alpha$ ] = - 4,6° (c = 0,006; méthanol)

**Exemple 4 : Oxalate de (R)-4-méthyl-2-[(piperidin-4-**

10 yl)méthoxy-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine

On introduit dans une fiole de Parr de 450 ml, 6 g (0,0159

mole) de (R)-4-méthyl-2-[1-((phénylméthyl)piperidin-4-yl)méthoxy]-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine,

15 17,6 g de palladium sur charbon à 5 % et 100 ml d'acide acétique glacial. On hydrogène à 45°C pendant 4 heures, sous une pression de 50 psi (344.000Pa), puis on filtre le

catalyseur, on le lave avec de l'acide acétique et on évapore le solvant. On reprend le résidu par de l'eau, on alcalinise

20 à pH 8 avec de la soude à 30 % et on extrait avec du

dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche, puis on évapore le solvant. On purifie

le produit obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange 85/15/1,5 de dichlorométhane, de

25 méthanol et d'ammoniaque.

On obtient 3 g de produit. En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique, on obtient l'oxalate.

Point de fusion : 155-157°C

[ $\alpha$ ] = - 6,6° (c = 0,998, DMSO)

30

**Exemple 5 : Oxalate de (R)-N-[2-[4-[[4-méthyl-4,5-**  
dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazin-2-

yl)oxy]méthyl]piperidin-1-yl]éthyl]méthane sulfonamide

35 A une solution de 0,58 g (0,002 mole) du produit obtenu à

l'exemple 4 et 0,8 ml de *N,N*-diisopropyléthylamine dans 8 ml d'acétonitrile, on ajoute 0,45 g (0,0022 mole) de *N*-(bromoéthyl)méthanesulfonamide dans 2 ml d'acétonitrile. On agite le milieu réactionnel au reflux pendant 3 h 30 min, puis on le refroidit et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

On obtient 0,4 g de produit.  
10 Point de fusion : 169-171°C  
[ $\alpha$ ] = - 5,7° (c = 0,006, DMSO).

Exemple 6 : (R)-4-[[[4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-éthane  
15 sulfonamide

A une solution de 0,28 g (0,00097 mole) du produit obtenu à l'exemple 4 dans 3 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 0,112 g (0,00102 mole) de vinylsulfonamide dans 2 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à 20 température ambiante pendant 18 heures, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.  
25 On obtient 0,255 g de produit que l'on recristallise dans l'éthanol.

Point de fusion : 188-190°C  
[ $\alpha$ ] = - 4,5° (c = 0,006, DMSO).

30 Exemple 7 (SL65.0164-46) n° 8

Oxalate de (S)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazine

7.1. (S)-7-Chloro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine  
35

On dissout 5,82 g (0,030 mole) de (S)-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine dans 135 ml d'acide acétique, à 45°C. On ajoute rapidement 5,16 g (0,038 mole) de N-chlorosuccinimide, on agite le milieu réactionnel pendant 4 heures à 50°C puis on le verse dans de l'eau et on extrait 3 fois avec de l'éther diéthylique. On réunit les phases organiques, on les lave à l'eau puis avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, on les sèche et on évapore le solvant à sec. On obtient 6,7 g de produit.

10 Point de fusion : 95°C.

7.2. (S)-8-Chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-(1H)-one

On introduit dans une fiole de Parr, une suspension de 8,9 g (0,039 mole) de (S)-7-chloro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine dans 250 ml d'éthanol et une quantité catalytique de nickel de Raney. On hydrogène pendant 2 heures à température ambiante sous une pression de 10 psi (70.000 Pa). On filtre ensuite le catalyseur, on le lave à l'éthanol, on récupère le filtrat et on évapore le solvant à sec.

20 Au résidu ainsi obtenu, on ajoute 3,4 g (0,056 mole) d'urée et on chauffe au bain d'huile à 170-180°C pendant 1 heure. On reprend ensuite le solide dans un mélange d'eau et d'éther diéthylique, on filtre le précipité, on le lave à l'eau et on

25 le sèche sous vide sur pentoxyde de phosphore. On obtient 6,3 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (7:3).

On obtient 5,2 g de produit.

30

7.3. (S)-2,8-Dichloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine

On verse 100 ml de chlorure de phosphoryle sur 5,2 g (0,023 mole) de (S)-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-

35

de [1,4]benzoxazin-2-(1H)-one. On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures puis on évapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de l'eau glacée puis par une solution d'ammoniaque concentrée. On extrait ensuite avec de l'éther éthylique, on réunit les phases organiques, on les sèche et on évapore le solvant à sec. On obtient 4,5 g de résidu que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (97:3). On obtient 4,1 g de produit sous forme d'huile.

7.4. Oxalate de (S)-2-[(1-butylpiperidin-4-yl)méthoxy]-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazine

A une suspension de 0,2 g (0,005 mol) d'hydrure de sodium, en dispersion, à 60 ° dans 2 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte à 60 °C, une solution de 0,8 g (0,00472 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 2 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 h 30 min, puis on le refroidit à 50 °C et on ajoute 1 g (0,00411 mole) de (S)-2,8-dichloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazine. On agite le mélange pendant 3 heures à 70 °C, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait deux fois avec de l'éther éthylique, on réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On obtient 1,15 g de résidu que l'on purifie ensuite sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique dans de l'éthanol, on obtient l'oxalate.

Point de fusion : 157 °C

$[\alpha] = + 4,9^\circ$  (c = 0,01, méthanol).

Exemple 8: Oxalate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-

8-nitro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de]

[1,4]benzoxazine

8.1. (R)-5,7-Dinitro-3-méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine

5 On dissout 7,7 g (0,04 mole) de (R)-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine obtenu dans l'exemple 3 dans 176 ml d'acide acétique, à 60°C. On additionne goutte à goutte 2,8 ml (0,044 mole) d'acide nitrique fumant, on agite le milieu réactionnel pendant 45 min à 60°C puis on ajoute 176 ml d'eau. On refroidit à 0°C et on essore le précipité formé, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide.

On obtient 8,13 g de produit.

Point de fusion : 170°C.

15 8.2. (R)-3-Méthyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5-

amine

On chauffe à 50°C, 17,63 g (0,032 mole) de (R)-5,7-Dinitro-3-méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine et on additionne goutte à goutte une solution de 30,52 g (0,391 mole) de sulfure de sodium et 10,70 g de sodium hydrogénocarbonate dissous dans 46 ml d'eau.

Ce mélange réactionnel est lentement porté à la température du reflux, puis après 30 min d'agitation, on verse de l'eau.

25 On laisse refroidir et on extrait trois fois avec de l'éther éthylique, les phases organiques sont réunies et lavées à l'eau, on les sèche puis on évapore le solvant à sec. On obtient 5,98 g de produit.

30 8.3. (R)-4-Méthyl-8-nitro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazin-2(1H)-one.

A 5,98 g (0,029 mole) de (R)-3-Méthyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5-amine, on ajoute 3,43 g (0,057 mole) d'urée et on chauffe le mélange pendant 2 heures à 175°C. On



On reprend par de l'eau bouillante et on filtre le précipité, on lessore avec de l'eau. Le filtrat est extrait avec du dichlorométhane, on lave avec de l'eau, on sèche et on évapore sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (98:2). On obtient 3,86 g de produit.

8.4. (R)-4-Méthyl-2-chloro-8-nitro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine.

On chauffe à la température de reflux pendant trois heures, 3,86 g (0,021 mole) de (R)-4-Méthyl-8-nitro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine-2(1H)-one en présence de 76 ml de chlorure de phosphoryle. On évapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de la glace. On alcalinise le milieu réactionnel avec de l'ammoniaque aqueux, on le précipite, on le filtre et on lessore avec de l'eau. On le sèche dans une étuve à vide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (99:1). On obtient 3,6 g de produit.

8.5. Oxalate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-8-nitro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

A une suspension de 0,74 g (0,018 mole) d'hydruure de sodium en dispersion à 60 % dans 11 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte à 60°C, une solution de 3,02 g (0,018 mole) de 1-*n*-butyl-4-pipéridine méthanol dans 11 ml de *N,N*-diméthylformamide. On agite le mélange pendant 45 min, puis on le refroidit à 15°C et on ajoute 3,44 g (0,014 mole) de (R)-4-Méthyl-2-chloro-8-nitro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine. On agite le mélange pendant 1 h 30 min à 35°C, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait trois fois avec de l'éther éthylique, on

réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie ensuite le résidu obtenu sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque. On obtient 2,71 g de produit.

En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique dans de l'éthanol, on obtient l'oxalate.

Point de fusion : 146-148°C

$[\alpha]_D^{20} = +0,28^\circ$  (c=0,005, méthanol).

10

**Exemple 9 :** Oxalate de (R)-8-amino-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]

[1,4]benzoxazine-8-yl)méthanosulfonamide.

On introduit dans une fiole de Parr, 1,94 g (0,005 mole) du

composé obtenu dans l'exemple 8, dissous dans 250 ml

d'éthanol et une quantité catalytique d'oxyde de platine puis on hydrogène jusqu'à ce que la solution jaune se décolore ce qui correspond à une absorption d'hydrogène de 25 psi

(172.8000 Pa). On filtre ensuite le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol, on récupère le filtrat et on évapore le solvant à sec. On purifie le résidu obtenu par

chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

25 On obtient 1,73 g de produit.

En ajoutant à la base de l'acide oxalique dans de l'éthanol, on obtient l'oxalate.

Point de fusion : 124-126°C.

$[\alpha]_D^{20} = +6,3^\circ$  (c=0,01, méthanol).

30

**Exemple 10 :** Oxalate de (R)-N-[2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]

[1,4]benzoxazine-8-yl)méthanosulfonamide.

35 A un mélange de 0,75 g (0,0021 mole) du produit obtenu à

l'exemple 9, 8,8 ml de pyridine et une pointe de spatule de 4-diméthylaminopipéridine dans 2 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 0,22 ml (0,003 mole) de chlorure de mésyle dans 2 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 18 heures, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu avec du toluène et on évapore le solvant. On reprend le résidu avec de l'eau et du sodium hydrogénocarbonate 1 M, on extrait avec du dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on lave avec de l'eau, on sèche et on évapore sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque. On obtient 0,25 g de produit.

15 Point de fusion 156-158°C.  
[ $\alpha$ ] = - 4,2° (c = 0,01, méthanol)

Exemple 11 : (R)-2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-8-sulfonamide

20 11.1. Chlorure de l'acide (R)-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonique.

Dans un tricol de 100 ml, on place 2,94 ml (0,038 mole) de N,N-diméthylformamide, on refroidit la solution à 6-7°C et on ajoute goutte à goutte 3,14 ml (0,038 mole) de chlorure de sulfonyle. On laisse la température remonter à 10-12°C et on agite pendant 15 min jusqu'à apparition d'un précipité blanc. On ajoute alors, en une seule fois, 7 g (0,036 mole) de (R)-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine obtenu dans l'exemple 3 et on chauffe le milieu réactionnel à 70°C. Après 3 heures d'agitation, on verse la solution sur de l'eau glacée, on décante et on extrait quatre fois au dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant sous pression

35

réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole:acétate d'éthyle (80:20).  
On obtient 4,84 g de produit.

**11.2. (R)-3-Méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonamide**

Dans un tricol de 100 ml, on place 4,64 g (0,015 mole) de chlorure de l'acide (R)-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonique dans 70 ml de chloroforme et on fait barboter de l'ammoniac pendant 30 min. On dégaze le milieu réactionnel avec de l'azote, puis on essore le précipité formé et on le rince au chloroforme et à l'eau. On le sèche et on obtient 3,4 g de produit.

**11.3. (R)-3-Méthyl-5-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonamide**

On place 17,6 g (0,078 mole) de chlorure d'étain dihydraté dans 19,2 ml d'acide chlorhydrique concentré à 95 %. On solubilise ledit chlorure d'étain en chauffant à 70°C et on ajoute avec précaution une suspension de 3,4 g (0,0125 mole) de (R)-3-Méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonamide dans 150 ml d'éthanol. On chauffe à 70°C pendant une heure ; le milieu réactionnel devient homogène. On évapore sous pression réduite les deux tiers du solvant, on ajoute de l'eau et on neutralise avec de la soude à 30 %. On extrait quatre fois avec de l'acétate d'éthyle, on réunit les phases organiques, on les sèche et on évapore le solvant. On obtient 2,51 g de produit.

**11.4. (R)-4-Méthyl-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-8-sulfonamide**

On chauffe à 170°C au bain d'huile pendant 2 h 30 min, 2,51 g (0,01 mole) du composé obtenu à l'étape 11.3, en présence de 1,84 g (0,031 mole) d'urée. On obtient un solide que l'on reprend par un mélange eau:éther (50:50). On triture pour obtenir un précipité que l'on filtre, on lave à l'eau et à l'éther, on sèche pour obtenir 2,3 g de produit.

11.5 (R)-4-Méthyl-2-chloro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-8-sulfonamide

On chauffe à la température de reflux pendant 4 heures 2,28 g (0,0085 mole) du composé obtenu à l'étape 11.5, dans 62 ml de chlorure de phosphoryle. On évapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de l'eau glacée et on amène à pH 7 avec de l'ammoniaque. Le produit précipite, on l'essore, on le lave à l'eau et on le sèche.

On obtient 1,51 g de produit.

11.6 (R)-2-Chloro-N-[(diméthylamino)méthylidène]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-8-sulfonamide

On ajoute goutte à goutte une solution de 1,43 g (0,0049 mole) du composé obtenu en 8.5. dans 3,17 ml de *N,N*-diméthylformamide à 1,14 ml (0,0064 mole) de *N,N*-diméthylformamide diéthylacétate. On agite pendant une heure, puis on ajoute 10 ml de sodium sulfate à 1 %. Le produit précipite, on l'essore, on le lave à l'eau et on le sèche. On obtient 1,13 g de produit.

11.7. (R)-2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-N-[(diméthylamino)méthylidène]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-8-sulfonamide

A une suspension de 0,26 g (0,0066 mole) d'hydruure de sodium (60 % en suspension dans l'huile) dans 2 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte à 65°C, une

solution de 1,41 g (0,00825 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine  
méthanol dans 2 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le  
mélange pendant 1 heure, puis on le refroidit à 10°C et on  
ajoute 1,13 g (0,0033 mole) du composé obtenu à l'étape 11.6  
5 On agite à température ambiante pendant 1 heure et on verse  
sur de l'eau glacée. On extrait cinq fois avec de l'acétate  
d'éthyle, on réunit les phases organiques, on les lave à  
l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie le  
résidu obtenu sur colonne de gel de silice avec un mélange  
10 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.  
On obtient 0,95 g de produit.

11.8. (R)-2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-  
dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-8-sulfonamide

15 On dissout 0,48 g (0,001 mole) du composé obtenu à l'étape  
11.7, dans 5 ml d'éthanol. On ajoute 8 ml (0,08 mole) de  
soude à 30 % et on chauffe pendant 5 min à 87°C. On acidifie  
le milieu réactionnel avec une solution d'acide chlorhydrique  
20 concentré et on ramène à pH neutre avec une solution de  
sodium hydrogénocarbonate 1M. On extrait quatre fois à  
l'acétate d'éthyle, on réunit les phases organiques, on les  
sèche et on évapore le solvant sous pression réduite.  
On obtient 0,43 g de produit que l'on recristallise dans  
25 l'éthanol.  
Point de fusion : 170°C.  
[ $\alpha$ ] = - 3,2° (c = 0,01; DMSO)

Exemple 12 : Oxalate de (S)-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-  
30 8-fluoro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine

12.1. (S)-[2-(2-Bromo-5-fluorophénoxy)-1-  
méthyléthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle

35 Dans un ballon tricol de 4 litres contenant 2,3 litres de

toluène, on place 130 g (0,74 mole) de (S)-(2-hydroxy-1-méthyléthyl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle et 191 g (0,728 mole) de triphénylphosphine. On refroidit le mélange au bain de glace et on ajoute goutte à goutte 115 ml (0,726 mole) de diéthylazodicarboxylate. On laisse sous agitation pendant 1 heure; on ajoute goutte à goutte 100 g (0,52 mole) de 2-bromo-5-fluoro-phénol, on agite pendant 2 heures à 0°C et on laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on agite pendant une nuit. Un précipité est éliminé par filtration, le filtrat est ensuite lavé avec de la soude et de l'eau, on sèche et on évapore. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 70:30 de dichlorométhane et d'heptane. On obtient 170 g de produit.

$[\alpha] = -45,6^\circ$  ( $c = 0,01$ ; dichlorométhane).

#### 12.2. (S)-[1-(2-Bromo-5-fluorophénoxy)méthyl]propan-2-amine.

On porte au reflux pendant 2 heures, 170 g (0,48 mol) de (S)-[2-(2-bromo-5-fluorophénoxy)-1-méthyléthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle dissous dans 520 ml d'eau et 260 ml d'acide chlorhydrique 12 N. On verse 500 ml d'eau glacée et on extrait 5 fois avec 600 ml de toluène et une fois avec 400 ml d'éther. La phase aqueuse est refroidie dans un bain d'eau glacée et alcalinisée avec de la soude 10 N. On extrait trois fois avec 500 ml d'éther, les phases organiques combinées sont lavées deux fois à l'eau et une fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on sèche et on évapore sous pression réduite. On obtient 118 g de produit sous forme d'huile.

$[\alpha] = +2,8^\circ$  ( $c = 0,01$ ; dichlorométhane)

#### 12.3. (S)-7-Fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine

Dans un tri-col de 4 litres, sous atmosphère inerte, on place 72 g (0,768 mole) de tert-butylate de sodium dans 1 litre de toluène. On ajoute 5g de palladium tetrakis(triphénylphosphine) puis une solution de 120 g (0,48 mole) de (S)-1-(2-Bromo-5-fluorophénoxy)méthylpropan-2-amine dans 250 ml de toluène. On chauffe le milieu réactionnel à 110°C et on le laisse agiter pendant 2 h 30 min. On ajoute de nouveau 3 g de catalyseur et après 5 h 30 min d'agitation à 110°C, on laisse refroidir le milieu. On réagit et on ajoute 1 litre d'eau. On agite, on laisse décanter et on extrait avec du toluène. On réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par du dichlorométhane. On obtient 21,5 g de produit.

$[\alpha] = -4,8^\circ$  (c=0,01; méthanol)

**12.4. (S)-4-acétyl-7-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine**

Une solution de 21,5 g (0,128 mole) de (S)-1-(7-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-2H)-1,4-benzoxazin-4-yl]éthanone dans 60 ml de pyridine est refroidie au bain de glace. On y ajoute 18,1 g (0,15 mole) d'anhydride acétique, on laisse revenir à température ambiante et on agite pendant 48 h. On verse sur de l'eau glacée et on extrait deux fois à l'éther. On réunit les phases organiques, on les lave successivement à l'eau, à l'acide chlorhydrique dilué, à l'eau et à la saumure, puis on les sèche et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 24,2 g de produit.

$[\alpha] = +102,9^\circ$  (c=0,01; dichlorométhane)

**12.5. (S)-7-Fluoro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine**



On dissout 24 g. (0,114 mol) du composé obtenu à l'étape 12.4 dans 350 ml d'acide acétique glacial. On additionne goutte à goutte 8,4 ml (0,134 mol) d'acide nitrique fumant. Après avoir agité le milieu réactionnel pendant 4 h à environ 100°C, on évapore l'acide acétique sous pression réduite et ajoute 100 ml de toluène puis 500 ml de soude 3 N. On laisse agiter au reflux pendant 3 h. On décante, on extrait au toluène. On réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 50:50 de dichlorométhane et d'heptane. On sépare deux produits, à savoir:

\* 3,8 g de (S)-7-fluoro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine

Point de fusion: 116°C  
[ $\alpha$ ] = -65° (c=0,016; dichlorométhane) et

\* 15 g de son régioisomère, le (S)-7-fluoro-3-méthyl-6-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine

Point de fusion: 132°C  
[ $\alpha$ ] = -79,7° (c=0,01; dichlorométhane)

12.6g (S)-7-Fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5-amine

On introduit dans une fiole de Parr, une solution de 3,45 g (0,0162 mole) de (S)-7-Fluoro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine dans 90 ml d'éthanol et une quantité catalytique d'oxyde de platine. On hydrogène pendant 1 heure à température ambiante sous une pression de 40 psi (275.000 Pa). On filtre le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol, on récupère le filtrat et on évapore le solvant à sec. On obtient 2,9 g de produit solide.

Point de fusion: 72°C  
[ $\alpha$ ] = -70,3° (c=0,01; dichlorométhane).

12.7 (S)-8-Fluoro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine-2(1H)-one

On chauffe à 175°C au bain d'huile pendant 1 h 30 min, 2,9 g (0,0162 mole) de (S)-7-Fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5-amine en présence de 1,8 g (0,0 mole) d'urée. On reprend le résidu par un mélange eau/éther (50:50). On triture pour obtenir un précipité que l'on filtre, on lave à l'eau et à l'éther, on sèche pour obtenir 3,1 g de produit.

10 Point de fusion: 175°C.

$[\alpha] = +33,9^\circ$  (c = 0,01; diméthylformamide)

12.8. (S)-2-Chloro-8-fluoro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

15

On chauffe à la température de reflux pendant 3 heures, 3,1 g (0,0148 mole) de (S)-8-Fluoro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine-2(1H)-one dans 70 ml de chlorure de phosphore. On évapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de l'eau glacée et on ajuste le pH du milieu à 8 avec de l'ammoniaque. On extrait deux fois à l'éther, on réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant à sec. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 50:50 d'acétate d'éthyle et d'heptane. On obtient 1,85 g de produit.

Point de fusion: 102°C.

$[\alpha] = -15,85^\circ$  (c = 0,01; dichlorométhane)

30 12.9. Oxalate de (S)-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-8-fluoro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

On chauffe à 70°C, une suspension de 0,08 g (0,002 mol) d'hydruure de sodium (en dispersion à 60%) dans 1 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte une solution de

0,34 g (0,002 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 3 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange pendant 1 h , puis on le refroidit dans un bain de glace et on ajoute 0,45 g (0,002 mole) de (S)-2-Chloro-8-fluoro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine. On agite le mélange pendant 1 heure à température ambiante, puis 2 heures à 55°C et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait deux fois avec de l'éther éthylique, on réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

On obtient 0,48 g de produit.

En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique dans un mélange d'éther et de méthanol, on obtient l'oxalate.

Point de fusion : 140°C

$[\alpha] = + 7,9^\circ$  (c = 0,01, méthanol).

**Exemple 13 : 2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4,4-diméthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine**

**13.1. 3,3-Diméthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-carbonitrile**

A 30 g (0,131 mole) de 4-chloro-3,5-dinitrobenzonitrile dissous dans 520 ml de méthanol, on ajoute 25 g (0,28 mole) de 2-amino-2-méthyl-1-propanol on porte au reflux pendant 30 min. On refroidit le mélange dans un bain d'eau glacée et on ajoute en 10 min, 52 ml (0,278 mole) de méthylate de sodium 5,35 N. On porte au reflux pendant 45 min. On laisse revenir à température ambiante et on concentre le mélange en évaporant sous pression réduite. On essore le précipité, on lave avec du méthanol et de l'eau et on sèche. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec

un mélange de dichlorométhane et d'heptane (50:50).

On obtient 17 g de produit.

Point de fusion: 178°C.

5 13.2. Acide 3,3-diméthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-carboxylique

On chauffe à 170°C pendant 1 heure une solution de 8,2 g (0,035 ml) de 3,3-diméthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-carbonitrile et 40 ml d'acide sulfurique dans 40 ml d'eau. On refroidit, on essore le précipité, on lave à l'eau et on sèche.

On obtient 7,57 g de produit.

15 13.3. (3,3-Diméthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle

A une suspension de 8,6 g (0,034 mole) d'acide 3,3-diméthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-carboxylique dans 100 ml de tert-butanol, on ajoute 5,2 ml (0,037 mole) de triéthylamine. On agite 5 min, on ajoute 8,1 ml (0,037 mole) d'azoture de diphénylphosphoryle et on porte au reflux pendant 3 heures. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend par du dichlorométhane et on alcalinise avec de la soude 1 N. On filtre un léger insoluble sur Célite, on décante et on extrait trois fois la phase aqueuse au dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane.

30 On obtient 8 g de produit.

13.4. (3,3-Diméthyl-5-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle

On introduit dans une fiole de Parr, 4 g (0,048 mole) de (3,3-diméthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 130 ml d'éthanol et une quantité catalytique d'oxyde de platine. On hydrogène pendant 5 une heure à température ambiante sous une pression de 50 psi (344.000 Pa). On filtre ensuite le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol, on récupère le filtrat et on évapore le solvant à sec.

On obtient 4,1 g de produit.

10. Point of fusion: 126°C. (solid. at 120°C. in 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution. melting temperature 126°C. in 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution.)

13.5.7 (4,4-Diméthyl-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydroimidaz[1,5,4-de]  
[1,4]benzoxazin-8-yl)-carbamate de 1,1-diméthyléthyle.

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED EXCEPT WHERE SHOWN OTHERWISE

15 On additionne 0,36 g (0,0022 mole) de carbonyl diimidazole à une solution de 0,5 g (0,0017 mole) de (3,3-diméthyl-5-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl) carbanate de 1,1-

diméthyléthyle dans 5 ml. de tétrahydrofurane. On agite à température ambiante pendant 18 heures. On évapore le solvant

20° sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'éther et de l'eau. On extrait deux fois à l'éther, on réunit les

phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant à sec. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane,

25 méthanol et ammoniacque (95:0,5).

On obtient 0,42 g de produit.

Point de fusion : 233°C.

13:6. 4,4-Diméthyl-2-oxo-8-amino-1,2,4,5-dihydroimidazo  
30 [1,5,4-de][1,4]benzoxazine

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

On agite à 75°C pendant 2 heures 1,1 g (0,00344 mole), de  
(4,4-diméthyl-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydroimidaz[1,5,4-de]

35 [1,4]benzoxazin-8-yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans  
3,5 ml d'acide chlorhydrique 3 N et 10 ml d'éthanol. On

évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu par un mélange de toluène et d'éthanol et on évapore. On répète deux fois ce procédé.

On obtient 0,75 g de produit sous forme de chlorhydrate qui cristallise dans un mélange d'éthanol et d'éther.

13.7. 4,4-Diméthyl-2-oxo-1,2,4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

10 On ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique concentré (0,011 mole) à 0,72 g (0,0028 mole) de 4,4-diméthyl-2-oxo-8-amino-1,2,4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine dissous dans 4 ml d'eau. On refroidit le milieu réactionnel avec un bain d'eau et de glace et on additionne goutte à goutte une solution de

15 0,225 g (0,00337 mole) de sodium nitrite dans 1,5 ml d'eau.

On agite 20 min et on ajoute goutte à goutte 4 ml d'acide hypophosphoreux, on laisse revenir à température ambiante et on agite pendant 3 heures. On neutralise le milieu

réactionnel avec de la soude à 3 % puis du sodium carbonate,

20 on filtre le précipité, on le lave à l'eau et on le sèche. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice en éluant avec

un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (50:50).

On obtient 0,4 g de produit.

Point de fusion: 177°C.

25

13.8. 4,4-Diméthyl-2-chloro-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

On verse 7 ml de chlorure de phosphoryle sur 0,38 g (0,00186 mole) de 4,4-diméthyl-2-oxo-1,2,4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine. On chauffe le mélange au reflux pendant 3

heures puis on évapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de l'eau glacée puis par une solution d'ammoniaque concentrée. On extrait ensuite avec de l'éther éthylique, on

35 réunit les phases organiques, on les sèche et on évapore le

solvant à sec. On obtient 0,23 g de produit.

On obtient 0,23 g de produit.

5 13.9 2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4,4-diméthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazine-8-carbonitrile

A une suspension de 0,08 g (0,002 mole) d'hydrure de sodium

(en dispersion à 60 %) dans 1 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte à 60°C, une solution de 0,35 g (0,002 mole) de 1-*n*-butyl-4-pipéridine méthanol dans 2 ml de *N,N*-diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 h, puis on le refroidit dans un bain de glace et on ajoute 0,23 g (0,001 mole) de 4,4-diméthyl-2-chloro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazine dans 1 ml de *N,N*-diméthylformamide. On agite le mélange pendant 2 heures à

température ambiante, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait trois fois avec de l'éther éthylique, on réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On obtient 0,5 g de résidu que l'on purifie ensuite sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

On obtient 0,2 g de produit qui cristallise sous forme de base libre dans de l'heptane.

Point de fusion: 86°C

Exemple 14 : 2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4,4-diméthyl-

4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazine-8-

30 carbonitrile

14.1 3,3-Diméthyl-5-amino-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-7-

carbonitrile

On place dans une fiole de Parr, 4 g (0,017 mole) de 3,3-

diméthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-carbonitrile en solution dans 250 ml d'éthanol. On réalise une hydrogénation catalytique en présence de 0,5 g de palladium sur charbon à 5% empoisonné avec du sulfate de barium, on chauffe à 40°C pendant 6 heures, de sorte à absorber 76 psis (524 000 Pa) dihydrogène. On filtre le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol, on récupère le filtrat et on évapore le solvant à sec. On obtient 3,25 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

14.2. 4,4-Diméthyl-2-oxo-8-carbonitrile-1,2,4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine. On chauffe à 170°C au bain d'huile pendant 1 heure, 3,25 g (0,016 mole) de 3,3-diméthyl-5-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-carbonitrile en présence de 2,4 g (0,04 mole) d'urée. On obtient un solide que l'on reprend par un mélange eau:éther (50:50). On filtre le précipité, on le lave à l'eau et à l'éther diéthylique et on le sèche sous vide. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98:2). On obtient 3,67 g de produit.

25 14.3. 4,4-Diméthyl-2-chloro-8-carbonitrile-1,2,4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine. On verse 75 ml de chlorure de phosphoryle sur 3,67 g (0,016 mole) de 4,4-Diméthyl-2-oxo-8-carbonitrile-4,5-dihydroimidazo[1,2,5,4-de][1,4]benzoxazine. On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures puis on évapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de l'eau glacée, puis par une solution d'ammoniaque concentrée jusqu'à pH basique. On filtre le précipité, on le lave à l'eau et on le sèche. On

30 35



On obtient 2,80 g de résidu que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98:2).

On obtient 2,43 g de produit.

15 **Exemple 14 :** 4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-8-carbonitrile

**14.4.2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4,4-diméthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-8-carbonitrile**

On dissout 2,43 g (0,0107 mole) de 4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-8-carbonitrile dans 6 ml de N,N-diméthylformamide.

A une suspension de 0,48 g (0,012 mole) d'hydrure de sodium (en dispersion à 60 %) dans 6 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte à 60°C, une solution de 1,84 g (0,0107 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine-méthanol dans 6 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 h, puis on le refroidit dans un bain de glace et on ajoute 2,43 g

15 (0,0098 mole) de 4,4-diméthyl-2-chloro-8-carbonitrile-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine. On agite le

mélange pendant 1 heure à température ambiante, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée. On filtre le

précipité, on le lave à l'eau et à l'éther diéthylique et on

20 le sèche. On obtient 3,01 g de résidu que l'on purifie

ensuite sur colonne de gel de silice avec un mélange

95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

On obtient 2,56 g de produit.

Point de fusion : 142°C

25 **Exemple 15 :** (E)-But-2-enedioate de N-[(butylpipéridin-4-yl)méthyl]4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-amine

**Exemple 15 :** (E)-But-2-enedioate de N-[(butylpipéridin-4-yl)méthyl]4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-amine

On dissout 10 g (0,066 mole) de 5-amino-3,4-dihydro-2H 1,4-benzoxazine dans 40 ml de méthanol et on l'ajoute goutte à goutte, sous atmosphère inerte, à une solution de 9,9 g

30 **15.1. 4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-amine**

On dissout 10 g (0,066 mole) de 5-amino-3,4-dihydro-2H 1,4-benzoxazine dans 40 ml de méthanol et on l'ajoute goutte à goutte, sous atmosphère inerte, à une solution de 9,9 g

On dissout 10 g (0,066 mole) de 5-amino-3,4-dihydro-2H 1,4-benzoxazine dans 40 ml de méthanol et on l'ajoute goutte à goutte, sous atmosphère inerte, à une solution de 9,9 g

On dissout 10 g (0,066 mole) de 5-amino-3,4-dihydro-2H 1,4-benzoxazine dans 40 ml de méthanol et on l'ajoute goutte à goutte, sous atmosphère inerte, à une solution de 9,9 g

35 (0,093 mole) de bromure de cyanogène dans 40 ml de

dichlorométhane refroidie dans un bain eau-glace. On laisse le mélange revenir à la température ambiante et on laisse sous agitation pendant 4 heures. Ensuite, on évapore le solvant à sec, on reprend le résidu par de l'eau glacée et on

5 alcalinise le milieu avec du sodium carbonate. On extrait au dichlorométhane, on réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant.

On obtient 6 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10 15.2. N-[(4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-yl)-1-(1-oxobutyl)pipéridin-4-carboxamide

On chauffe à 60°C une solution de 5 g (0,025 mole) d'acide 1-

15 (1-oxobutyl)pipéridine-4-carboxylique dans 20 ml de dichlorométhane puis on ajoute une solution de 2,4 ml de chlorure de thionyle dans 5 ml de dichlorométhane. On agite le mélange pendant une heure à 60°C puis on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 5 g (0,025 mole) de

20 chlorure d'acide qui sont repris par 50 ml de dichlorométhane et 16 ml de triéthylamine. On agite le mélange pendant 30 min, puis on le refroidit dans un bain de glace et on ajoute par petites portions, 2 g (0,011 mole) de 4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzimidazole-2-amine. On

25 agite à température ambiante pendant 48 heures, puis on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (95:5).

On obtient 2,7 g de produit.

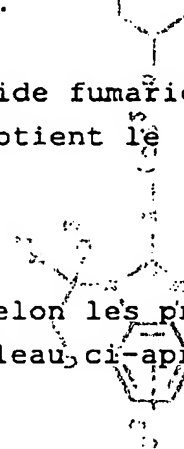
30 15.3. (E)-But-2-énedioate de N-[(butylpipéridin-4-yl)méthyl]4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-amine

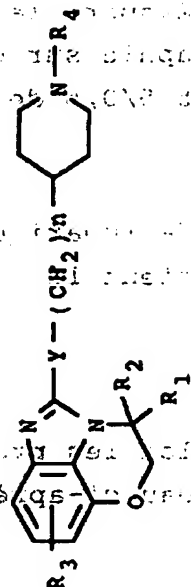
35 A une suspension de 0,58 g d'hydruure de lithium et

dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-yl)-1-(1-oxobutyl)pipéridin-4-carboxamide dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 6 heures puis on le neutralise à 0°C, en ajoutant goutte à goutte, 1,1 ml d'eau, 1,1 ml d'hydroxyde de sodium à 15 % puis 3,3 ml d'eau. On agite le mélange pendant 30 min, puis on le filtre sur Célite, on lave avec du tétrahydrofurane et de l'eau et on évapore le filtrat. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniac.

Point de fusion :  $190^{\circ}\text{C}$ .

20. D'autres composés de l'invention, obtenus selon les procédés décrits ci-dessus, sont décrits dans la tableau ci-après:





N°	Y	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	IR (C=O)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	base/salt
1	O	1	(R)-Me	H	8-NH-CONH <sub>2</sub>	n-Butyle	178	+5, 3	oxalate (2:1)
2	O	1	H	H	H	n-Butyle	144	-	HCl (1:1)
3	O	1	Me	H	H	n-Butyle	160	0	oxalate (1:1)
4	O	1	(R)-Me	H	H	n-Butyle	175-177	-4, 6	HCl (1:1)
5	O	1	(S)-Me	H	H	n-Butyle	182	+4, 1	HCl (1:1)
6	O	1	(R)-Me	H	H	n-Benzyle	158-160	-2, 5	oxalate (1:1)
7	O	1	(S)-Me	H	H	n-Benzyle	162	+2, 2	oxalate (1:1)
8	O	1	(S)-Me	H	8-Cl	n-Butyle	157	+4, 9	oxalate (1:1)
9	O	1	(R)-Me	H	8-N(Me) <sub>2</sub>	n-Butyle	183	+6, 3	base
10	O	1	(S)-Me	H	8-NH <sub>2</sub>	n-Butyle	148-150	+6, 9	fumarate (1:1, 5)
11	O	1	H	H	8-F	n-Butyle	173	-	oxalate (1:1)
12	N-Me	1	(R)-Me	H	H	n-Butyle	75-78	-22, 6	base
13	N-H	1	H	H	H	n-Butyle	190	-	fumarate (1:2)

N°	Y	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	F° (C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	base/sel
14	O	0	(S)-Me	H	H	n-Butyle	174	+ 3,3	oxalate (1:1)
15	O	2	(S)-Me	H	H	n-Butyle	186	+ 3,8	HCl (1:1)
16	O	1	(R)-Me	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> n-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	188-190 136	- 4,5	base (1:1)
17	O	1	(R)-Me	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> n-HSO <sub>2</sub> Me	169-170 161-163	- 5,7	oxalate (1:1)
18	O	1	Me	Me	H	n-Butyle	186	- 7,3	base (1:1)
19	O	1	Me	Me	8-CN	n-Butyle	142	- 5,5	base (1:1)
20	O	1	Me	Me	8-CH <sub>2</sub> - NH <sub>2</sub>	n-Butyle	105	-	base (1:1)
21	O	1	Me	Me	8-CONH <sub>2</sub>	n-Butyle	175-177 175-177	-	base (1:1)
22	O	1	(R)-Me	H	8-NO <sub>2</sub>	n-Butyle	146-148	- 0,28	oxalate (1:1)
23	O	1	(R)-Me	H	8-NH <sub>2</sub>	n-Butyle	124-126	- 6,3	oxalate (1:1)
24	O	1	(R)-Me	H	8-NHAC	n-Butyle	180-182 168-169	- 0,42	fumarate (1:1)

N°	Y	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	F° (C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	base/sel
25	0	1	(R)-Me	H	8-NH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	n-Butyle	166-168	- 4,2	oxalate (1:1)
26	0	1	Me	H	8-F	n-Butyle	140-142	-	oxalate (1:1)
27	0	1	(R)-Me	H	8-NH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me NHSO <sub>2</sub> Me	175-176	- 4,8	oxalate (1:1)
28	0	1	(R)-Me	H	8-F	H	155-157	- 6,6	oxalate (1:1,5)
29	0	1	(R)-Me	H	8-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	170	- 3,2	base
30	0	1	(S)-Me	H	8-F	n-Butyle	140	+ 7,9	oxalate (1:1)
31	0	1	Me	Me	8-NH <sub>2</sub>	n-Butyle	165-167	-	oxalate (1:2)
32	0	1	(R)-Me	H	8-F	n-Butyle	138	- 7,9	oxalate (1:1)

Dans ce tableau Me représente un groupe méthyle.

Les composés de formules I et XXI selon l'invention, ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

5 Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets.

10 inhibiteurs de la liaison du [ $^3\text{H}$ ]- (S)-zacopride avec les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>2</sub> du cortex de rat, selon la méthode décrite par N.M. Barnes et Coll., dans J. Pharm. Pharmacol., 40, 548-551 (1988).  
Des rats mâles Sprague-Dawley (OFA, Iffa credo) de 200 à 250 g sont euthanasiés et leur cerveau est prélevé. On dissèque le cortex et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron<sup>®</sup> (position 7, 20 s) dans 20 volumes de tampon Tris 15 25 mM (pH = 7,4, 22°C). On centrifuge l'homogénat pendant 10 min à 45000xg (dans une centrifugeuse SORVALL munie d'un rotor SS34), puis le culot est remis en suspension dans 10 volumes de tampon Tris et incubé à 37°C pendant 10 min sous agitation. On dilue ensuite la suspension à 20 volumes à l'aide de tampon Tris et on centrifuge dans les mêmes 20 conditions que précédemment. Le culot obtenu est remis en suspension dans 5 volumes de tampon Tris puis réparti en fractions aliquotées de 5 ml qui sont congelées à -80°C. Le jour de l'expérience, la préparation est décongelée à 4°C, puis 25 diluée 1,2 fois à l'aide du tampon d'incubation Tris-NaCl (Tris 25 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4, 22°C). La suspension membranaire (100 µl, 1 mg de protéines) est incubée à 25°C pendant 25 min en présence de 0,5 nM de [ $^3\text{H}$ ]- (S)-zacopride (activité spécifique : 75-85 Ci/m mole, Amersham, 30 Little Chalfont, Royaume Uni) dans un volume final de 500 µl de tampon Tris-NaCl, en l'absence ou en présence du composé à tester. On arrête l'incubation par filtration en utilisant des filtres Whatman GF/B préalablement traités avec de la polyéthylèneimine 35 (0,1 %). Chaque tube réactionnel est prédilué avec 4 ml de

tampon Tris-NaCl puis rincé 3 fois avec 4,5 ml de tampon Tris-NaCl.

Les filtres sont prédécoupés avant séchage dans l'étuve (120°C, 5 min). La radioactivité retenue sur les filtres est mesurée par scintigraphie liquide. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 10  $\mu$ M de MDL572222. Pour chaque concentration de composé étudié, on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du [ $^3$ H]-(S)-zacopride, puis la concentration du composé inhibant. 50 % de la liaison spécifique du [ $^3$ H]-(S)-zacopride ( $CI_{50}$ ) ? Les  $CI_{50}$  des composés de l'invention se situent entre 10 nM et 10  $\mu$ M.

Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>4</sub> dans le striatum de cobaye, selon la méthode décrite par Grossman et coll., dans Br. J. Pharmacol., 109, 618-624 (1993). On euthanasie des cobayes (Hartley, Charles River) de 300 à 400 g et on prélève leur cerveau. On excise les striata et on les congèle à -80°C. Le jour de l'expérience, on décongèle le tissu à +4°C dans 33 volumes de tampon Hépès-NaOH 50 mM (pH = 7,4, à 20°C) et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron®. On centrifuge l'homogénat pendant 10 min à 48000xg, on récupère le culot, on le remet en suspension et on le centrifuge de nouveau dans les mêmes conditions. On suspend le culot final dans du tampon Hépès-NaOH (30 mg de tissu frais/ml). Cette suspension membranaire est utilisée telle quelle.

On incube 100  $\mu$ l de la suspension membranaire à 0°C pendant 120 minutes, en présence de 0,1 nM de [ $^3$ H]GR113808 (activité spécifique : 80-85 Ci/mmolé), dans un volume final de 1 ml de tampon Hépès-NaOH (50 mM, pH = 7,4), en l'absence ou en présence du composé à tester. On arrête l'incubation par filtration sur filtres Whatman GF/B®, préalablement traités avec de la polyéthylèneimine 0,1 %, on rince chaque tube par 4



ml de tampon à 0°C et on filtre de nouveau. On mesure la radioactivité retenue sur les filtres, par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de la sérotonine 30  $\mu$ M. La liaison spécifique représente 90 % de la radioactivité totale récupérée sur les filtres. Pour chaque concentration de composé étudié, on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du [ $^3$ H]GR113808 puis la concentration du composé testé qui inhibe 50 % de la liaison spécifique (CI<sub>50</sub>).

Les CI<sub>50</sub> des composés de l'invention se situent entre 0,4 nM et 1  $\mu$ M. Enfin, les composés de l'invention ont été étudiés quant à leurs effets agonistes ou antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>4</sub> dans l'oesophage de rat selon la méthode décrite par Baxtéra et coll. dans *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* (1991) 71343-439. On utilise des rats mâles Sprague-Dawley pesant de 300 à 450 g. On prélève rapidement un fragment d'environ 1,5 cm de la partie terminale de l'oesophage, on élimine la couche musculaire, on ouvre longitudinalement la tunique muqueuse musculaire interne, on la monte dans une cuve à organe isolé contenant une solution de Krebs-Henseleit à 32°C oxygénée par un courant carbogène (95% O<sub>2</sub> et 5% CO<sub>2</sub>), et on la connecte à un transducteur isométrique sous une tension basale de 0,5 g. Les composés sont étudiés en concentrations cumulées croissantes, de 0,1 nM à 10  $\mu$ M, et leurs effets relaxants sont comparés à celui de la sérotonine (1  $\mu$ M) choisie comme agoniste de référence. Les composés de l'invention sont actifs dans ce test.

Les résultats des tests biologiques montrent que les composés de formule I et XXI selon l'invention, sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub>. Ils peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments destinés à agir en tant qu'antagonistes des

récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub>.

Les composés de l'invention de formule I et XXI, sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des troubles fonctionnels intestinaux tels que la diarrhée, le reflux œsophagien, les troubles moteurs intestinaux, les troubles de la sécrétion intestinale, du côlon irritable, de la viscérosensibilité, de la fibrose kystique du pancréas, du syndrome carcinoïde, de l'incontinence urinaire, de l'intestinale, du mégacolon.

10

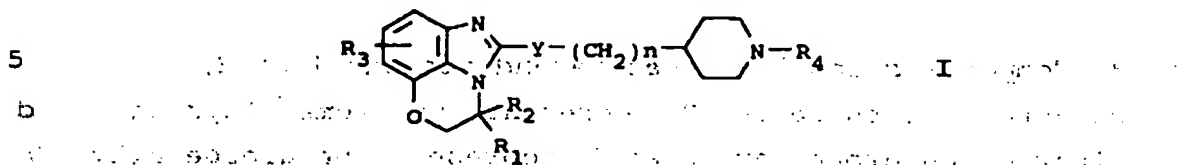
Les composés de l'invention sont encore utiles en vue du traitement et/ou de la prévention des nausées et vomissements, par exemple consécutifs à un traitement antitumoral ou à l'administration d'un anesthésique, du spasme œsophagien, des troubles du système nerveux central tels que la schizophrénie, la manie, l'anxiété et la dépression, des troubles de la cognition tels que la démence sénile (ou pré-sénile d'Alzheimer), de la dyskinésie, des douleurs, des migraines et maux de tête, des troubles de la dépendance ou du sevrage de l'alcool ou de drogues, des troubles de la fonction gastro-intestinale tels que dyspepsie, ulcère peptique, aigreurs d'estomac, flatulences, des troubles du système cardiovasculaire et des troubles respiratoires.

25 Les composés de l'invention, en association avec des excipients appropriés, peuvent être présentés sous toutes formes convenant à une administration orale ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, et dosées pour permettre une administration de 0,005 à 5 mg/kg, 1 à 4 fois par jour.

30

## REVENDICATIONS.

## 1. Composés dérivés d'imidazobenzoxazine de formule générale I



dans laquelle:

\*  $R_1$  et  $R_2$ , identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle ou alkylène cycloalkyle, ou  $R_1$  et  $R_2$ , ensemble, forment un groupe cycloalkyle,

\*  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, cyano, carboxamide,  $-COOH$ , aminométhylène, amidino, alkyle, fluoroalkyle, aralkylamino,

ou un groupe  $-SO_2NR_5R_6$  ou  $-NR_7SO_2R_8$ , dans lesquels  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,

\*  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle, aralkyle, alkoxyalkyle, fluoroalkyle, phénoxyalkyle, ou un groupe

$-(CH_2)_m-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-(CH_2)_z-SO_2NR_{11}R_{12}$  ou  $-(CH_2)_v-CONR_{13}R_{14}$ , dans lesquels  $m$ ,  $v$  et  $z$ , sont égaux à 2 ou 3, et  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle ou cycloalkényle,

\*  $Y$  représente  $O$ ,  $NH$ ,  $N$ -alkyle,  $S$ ,

\*  $n$  est égal à 0, 1 ou 2,

sous forme d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, y compris de mélanges racémiques, et leurs sels d'addition à des acides.

## 2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que

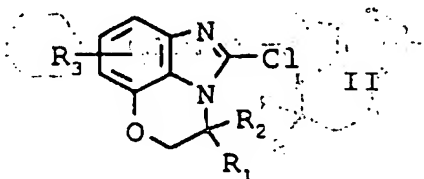
$R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthyle.

- 5 3. Composés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe amino et  $R_4$  représente un groupe alkyle comprenant de 2 à 6 atomes de carbone, préférentiellement un groupe n-butyle, un groupe benzyle ou un groupe
- 10  $-(CH_2)_m-NR_9SO_2R_{10}$  ou  $-(CH_2)_2-SO_2NR_{11}R_{12}$ , où, respectivement,  $R_9$  est un atome d'hydrogène,  $R_{10}$  est un groupe méthyle,  $R_{11}$  et  $R_{12}$  représentent chacun un atome d'hydrogène et  $m$  est tel que défini dans la revendication 1.
- 15 4. Composés selon l'une des revendications 1 et 3, caractérisés en ce que  $Y$  représente O ou NH et  $n$  est égal à 1.
5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous la forme de sels
- 20 pharmaceutiquement acceptables, de préférence sous la forme d'un sel d'acide chlorhydrique ou d'acide fumarique.
6. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils consistent en la 2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo-[1,5,4-de][1,4]benzoxazine, sous
- 25 forme d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, y compris de mélanges racémiques, et leurs sels d'addition à des acides, pharmaceutiquement acceptables.
- 30 7. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils consistent en la 2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4,4-diméthyl-4,5-dihydroimidazo-[1,5,4-de][1,4]benzoxazine et ses sels d'addition à des acides, pharmaceutiquement acceptables.
- 35 8. Procédé de préparation des composés de formule I selon

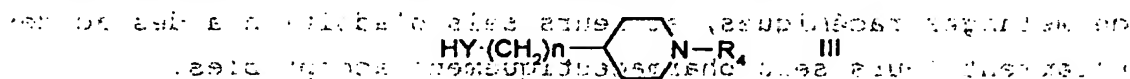
l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

(i) on fait réagir un composé de formule II

5



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations indiquées dans la revendication 1 avec un composé de formule III ou un sel alcalin d'un composé de formule III:



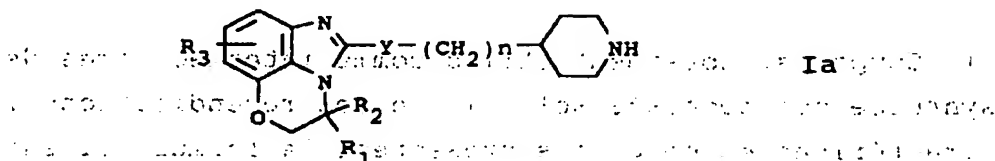
15

dans laquelle Y et n ont les significations indiquées dans la revendication 1 et  $R_4$  représente un groupe benzyle ou un groupe n-alkyle; et on récupère un composé de formule Ia tel que défini dans la revendication 1 où  $R_4$  représente un groupe benzyle ou n-alkyle,

20

(ii) le cas échéant, on débenzyle un composé de formule I où  $R_4$  est un groupe benzyle obtenu à l'étape (i) ci-dessus, pour former un composé de formule Ia

25



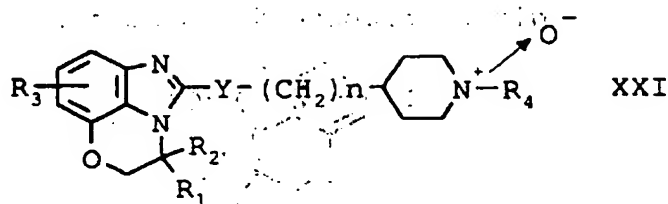
où  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , Y et n ont les significations indiquées dans la revendication 1,

(iii) le cas échéant, on fait réagir les composés de formule Ia avec un halogénure de formule  $X_1R_{16}$ , où  $R_{16}$  a toutes les significations de  $R_4$  mentionnées ci-dessus, à l'exception de l'hydrogène et  $X_1$  est atome d'halogène, de préférence le brome.

35

9. Dérivés N-oxyde des composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule XXI suivante

5

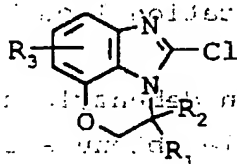


10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , Y et n, ont les significations indiquées dans l'une des revendications 1 à 4, sous forme d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, y compris de mélanges racémiques, et leurs sels d'addition à des acides, notamment leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15

10. Composés, notamment utiles comme intermédiaires de synthèse des composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule IIa suivante

20

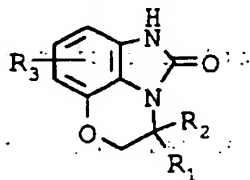


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations indiquées dans l'une des revendications 1 à 3.

25

11. Composés, notamment utiles comme intermédiaires de synthèse des composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule VI suivante

30



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations indiquées dans l'une des revendications 1 à 3.

35

12. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 7 et 9.
13. Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle  
5 comprend au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 7 et 9, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
14. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1  
10 à 7 et 9 pour la préparation d'un médicament destiné à agir en tant qu'antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub>.
15. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1  
15 à 7 et 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des troubles fonctionnels intestinaux.

# RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA/ 526534..  
FR 9605002

[illegible]



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**